



**KARAKTERISTIK SIFAT FISIK DAN UJI PENETRASI *PATCH*
TRANSDERMAL DOMPERIDON DENGAN VARIASI KONSENTRASI
ISOPROPIL MIRISTAT DAN *EUCALYPTUS OIL* SEBAGAI PENINGKAT
PENETRASI**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Oleh:
Ade Mutiara Dwicahya
1804019017**






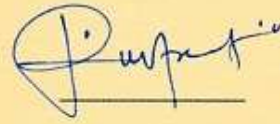


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**KARAKTERISTIK SIFAT FISIK DAN UJI PENETRASI *PATCH*
TRANSDERMAL DOMPERIDON DENGAN VARIASI KONSENTRASI
ISOPROPIL MIRISTAT DAN *EUCALYPTUS OIL* SEBAGAI PENINGKAT
PENETRASI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Ade Mutiara Dwicahya, NIM 1804019017

| | Tanda Tangan | Tanggal |
|---|--|-------------------|
| Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si |  | <u>27/7/22</u> |
| <u>Penguji I</u> Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si. |  | <u>07-02-2022</u> |
| <u>Penguji II</u> Anisa Amalia, M.Farm |  | <u>18-01-2022</u> |
| <u>Pembimbing I</u> apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm |  | <u>14-02-2022</u> |
| <u>Pembimbing II</u> apt. Nining, M.Si |  | <u>05/04/2022</u> |
| Mengetahui: | | |
| <u>Ketua Program Studi</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si |  | <u>27-5-2021</u> |

Dinyatakan lulus pada tanggal: 30 November 2021

ABSTRAK

KARAKTERISTIK SIFAT FISIK DAN UJI PENETRASI *PATCH* TRANSDERMAL DOMPERIDON DENGAN VARIASI KONSENTRASI ISOPROPIL MIRISTAT DAN *EUCALYPTUS OIL* SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI

Ade Mutiara Dwicahya
1804019017

Domperidon adalah antagonis dopamin reseptor digunakan sebagai antiemetik, namun memiliki bioavailabilitas yang rendah karena metabolisme lintas pertama di hati dan metabolisme di usus. Upaya mengatasi efek samping tersebut dapat melalui pemberian obat secara transdermal berupa sediaan *patch*. *Patch* merupakan salah satu sediaan transdermal yang diaplikasikan pada kulit di mana zat aktif yang terkandung dalam *patch* akan dilepaskan dalam dosis tertentu dan berdifusi secara pasif melalui kulit yang selanjutnya akan masuk ke aliran darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui laju fluks formula *patch* transdermal domperidon dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi. Uji penetrasi menggunakan alat difusi Franz selama 8 jam dengan membran selofan. *Patch* domperidon dibuat menggunakan polimer HPMC dengan penambahan peningkat penetrasi Isopropil miristat (IPM) dan *Eucalyptus oil* menggunakan metode *solvent casting*. Sediaan dibuat sebanyak 6 formula dengan variasi konsentrasi Isopropil Miristat untuk F1 2%, F2 5%, F3 10% dan *Eucalyptus Oil* untuk F4 2%, F5 5%, F6 10%. Dilakukan evaluasi sediaan untuk melihat sifat fisik formula *patch*. Uji organoleptis *patch* berbentuk bulat dengan diameter 0,9 cm, berwarna putih, kering dan tidak retak. Untuk uji keseragaman bobot seluruh formula berkisar 103,01-140,23 mg, uji ketebalan *patch* berkisar 1,64-1,72 mm, uji ketahanan lipat seluruh formula >300 kali, uji moisture content berkisar 5,33-7,16%, uji penetapan kadar berkisar 99-101%. Hasil laju penetrasi seluruh formula menunjukkan kinetika pelepasan orde nol. Hasil fluks tertinggi ada pada F3 yaitu sebesar 68,42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$, dimana semakin besar peningkat penetrasi yang digunakan maka didapatkan laju fluks semakin tinggi.

Kata Kunci: Isopropil Miristat, *Eucalyptus Oil*, Domperidon, *Fluks*, *Patch*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul :

KARAKTERISTIK SIFAT FISIK DAN UJI PENETRASI *PATCH* TRANSDERMAL DOMPERIDON DENGAN VARIASI KONSENTRASI ISOPROPIL MIRISTAT DAN *EUCALYPTUS OIL* SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Ibu apt. Dr. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm., selaku pembimbing pertama yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
4. Ibu apt. Nining, M.Si., selaku pembimbing kedua yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
5. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm. selaku pembimbing akademik dan para dosen fakultas farmasi dan sains UHAMKA yang telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, saran dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
6. Kedua orang tua saya yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan moril, materil dan yang selalu mendoakan, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu.
7. Sahabat maupun teman-teman saya, terima kasih atas bantuan, saran, masukan, dan pembelajarannya.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, November 2021

Penulis

DAFTAR ISI

| | Hlm |
|---|-------------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| ABSTRAK | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI | v |
| DAFTAR TABEL | vii |
| DAFTAR GAMBAR | viii |
| DAFTAR LAMPIRAN | ix |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Permasalahan Penelitian | 2 |
| C. Tujuan Penelitian | 2 |
| D. Manfaat Penelitian | 2 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 3 |
| A. Landasan Teori | 3 |
| 1. Domperidon | 3 |
| 2. Patch Transdermal | 4 |
| 3. Kulit | 9 |
| 4. Monografi Bahan | 10 |
| 5. Uji Penetrasi <i>Patch</i> | 12 |
| B. Kerangka Berpikir | 13 |
| C. Hipotesis | 14 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN | 15 |
| A. Tempat dan Jadwal Penelitian | 15 |
| 1. Tempat Penelitian | 15 |
| 2. Jadwal Penelitian | 15 |
| B. Alat dan Bahan Penelitian | 15 |
| 1. Alat Penelitian | 15 |
| 2. Bahan Penelitian | 15 |
| C. Prosedur Penelitian | 15 |
| 1. Penyusunan Formula | 15 |
| 2. Uji Karakteristik Fisik <i>Patch</i> | 16 |
| 3. Uji Penetapan Kadar Obat dalam <i>Patch (Drug Content)</i> | 17 |
| 4. Uji Penetrasi <i>Patch</i> Domperidon | 18 |
| D. Analisis Data | 20 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 21 |
| A. Hasil | 21 |
| 1. Uji Organoleptis | 21 |
| 2. Uji Keseragaman Bobot | 22 |
| 3. Uji Ketebalan <i>Patch</i> | 22 |
| 4. Uji Ketahanan Lipat <i>Patch</i> | 23 |
| 5. Uji Kadar Kelembaban <i>Patch</i> | 24 |
| 6. Uji Penetapan Kadar Obat dalam <i>Patch</i> | 24 |
| 7. Uji Penetrasi <i>Patch</i> | 26 |

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| B. Analisis Data | 32 |
| 1. Laju Penetrasi | 32 |
| 2. Laju Fluks | 34 |
| 3. <i>Independent Sample T-Test</i> | 35 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN | 36 |
| A. Simpulan | 36 |
| B. Saran | 36 |
| DAFTAR PUSTAKA | 37 |
| LAMPIRAN | 40 |



DAFTAR TABEL

| | Hlm |
|--|------------|
| Tabel 1. Formula Patch Domperidon | 16 |
| Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis | 21 |
| Tabel 3. Hasil Uji Keseragaman Bobot | 22 |
| Tabel 4. Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i> | 22 |
| Tabel 5. Hasil Uji Ketahanan Lipat <i>Patch</i> | 23 |
| Tabel 6. Hasil Uji Kadar Kelembaban <i>Patch</i> | 24 |
| Tabel 7. Hasil Uji Penetapan Kadar <i>Patch</i> | 25 |
| Tabel 8. Kinetika Pelepasan Domperidon Dari <i>Patch</i> | 29 |
| Tabel 9. Fluks <i>Patch</i> Domperidon | 31 |



DAFTAR GAMBAR

| | Hlm |
|---|------------|
| Gambar 1. Struktur Kimia Domperidon | 3 |
| Gambar 2. Berbagai Tipe <i>Patch</i> Transdermal | 6 |
| Gambar 3. Bagian-bagian pada Kulit Manusia | 9 |
| Gambar 4. Struktur Kimia HPMC | 11 |
| Gambar 5. Struktur Kimia Isopropil Mristat | 12 |
| Gambar 6. Organoleptis Sediaan <i>Patch</i> | 21 |
| Gambar 7. Kurva Kalibrasi Domperidon Dalam Etanol 70% | 25 |
| Gambar 8. Kurva Kalibrasi Standar Domperidon Dapar Fosfat pH 7,4 | 26 |
| Gambar 9. Jumlah Zat Terpenetrasi (μg) <i>Patch</i> Domperidon | 27 |
| Gambar 10. Kinetika Pelepasan Orde Nol Formula 1 | 29 |
| Gambar 11. Kinetika Pelepasan Orde Nol Formula 2 | 30 |
| Gambar 12. Kinetika Pelepasan Orde Nol Formula 3 | 30 |
| Gambar 13. Kinetika Pelepasan Orde Nol Formula 4 | 30 |
| Gambar 14. Kinetika Pelepasan Orde Nol Formula 5 | 31 |
| Gambar 15. Kinetika Pelepasan Orde Nol Formula 6 | 31 |
| Gambar 16. Kurva Fluks <i>Patch</i> Domperidon | 32 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | Hlm | |
|--------------|---|----|
| Lampiran 1. | Data Evaluasi Karakteristik Fisik Patch Domperidon | 40 |
| Lampiran 2. | Hasil Evaluasi Penetapan Kadar Patch Domperidon | 42 |
| Lampiran 3. | Panjang Gelombang Maksimum Domperidon dalam Etanol 70% | 43 |
| Lampiran 4. | Kurva Kalibrasi Domperidon Dalam Etanol 70% | 44 |
| Lampiran 5. | Panjang Gelombang Maksimum Domperidon Dalam Dapar Fosfat pH 7,4 | 45 |
| Lampiran 6. | Kurva Kalibrasi Domperidon Dalam Dapar Fosfat pH 7,4 | 46 |
| Lampiran 7. | Hasil Uji Penetrasi Patch | 47 |
| Lampiran 8. | Grafik Kinetika Pelepasan Patch Domperidon | 53 |
| Lampiran 9. | Foto Evaluasi Sediaan Patch | 59 |
| Lampiran 10. | Analisa Statistik ANOVA One Way Laju Penetrasi | 61 |
| Lampiran 11. | Analisa Statistik ANOVA One Way Laju Fluks | 65 |
| Lampiran 12. | Analisis Statistik Uji Independent Sample T-Test | 69 |
| Lampiran 13. | Sertifikat Analisis Domperidon | 70 |
| Lampiran 14. | Sertifikat Analisis HPMC | 71 |
| Lampiran 15. | Sertifikat Analisis Isopropil Miristat | 72 |
| Lampiran 16. | Sertifikat Analisis <i>Eucalyptus Oil</i> | 73 |



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Domperidon adalah antagonis dopamin reseptor, digunakan sebagai antiemetik untuk perawatan jangka pendek mual dan muntah dari berbagai penyebab. Domperidon memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 7,5 jam. Pada pemberian oral, domperidon diserap cepat namun bioavailabilitas sistemik domperidon hanya sekitar 15% pada subjek puasa yang diberikan dosis oral. Bioavailabilitas yang rendah dianggap karena metabolisme lintas pertama di hati dan metabolisme di usus (Sweetman, 2009).

Sistem penghantaran obat transdermal menjadi salah satu solusi dalam mengatasi masalah tersebut. Terdapat beberapa kelebihan yang dimiliki sistem ini daripada sediaan peroral, yakni kemampuan mengendalikan atau mengontrol laju dari pelepasan obat, degradasi saluran gastrointestinal tidak terjadi, dan bioavailabilitas pada obat dalam plasma dapat terjaga disebabkan oleh tidak terjadinya *first pass metabolism*. Dengan demikian, dapat digunakan untuk terapi dosis tunggal dalam jangka waktu yang panjang (Allen *et al.*, 2013). *Patch* adalah salah satu dari sediaan transdermal yang dapat digunakan untuk kulit. *Patch* yang memiliki kandungan zat aktif yang akan lepas pada dosis tertentu dan melalui kulit akan berdifusi secara pasif. Kemudian akan menuju masuk ke aliran darah (Setyawan *et al.*, 2015).

Sediaan *patch* yang dibuat berbentuk matriks karena tidak mengalami kebocoran membran dengan demikian pelepasan pada obat tidak terjadi dan akan membentuk sediaan *patch* yang tipis, lentur, elegan dan nyaman untuk dipakai (Ermawati & Prilantari, 2019). Komponen penyusun *patch* diantaranya adalah polimer dan peningkat penetrasi (*penetration enhancer*). Peran penting dari polimer pada sistem matriks dalam sediaan *patch* transdermal adalah mengontrol dan mengendalikan pelepasan obat pada matriks (Ramadhani *et al.*, 2017). Sedangkan, untuk meningkatkan profil in-vitro dan efikasi dari sediaan transdermal dapat menggunakan peningkat penetrasi (Purnama & Mita, 2016). Pada penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan *patch* transdermal

domperidon dengan menggunakan polimer HPMC dan penambahan peningkat penetrasi.

Berdasarkan penelitian pada *patch* transdermal glimepirid didapatkan penggunaan peningkat penetrasi isopropil miristat (IPM), *eucalyptus oil*, dan span 80, merupakan yang terbaik dibandingkan tween 20 dan d-limonene dalam nilai fluks *patch* glimepirid (Akram *et al.*, 2018). Peningkat penetrasi yang akan digunakan yaitu isopropil miristat (IPM) dan *eucalyptus oil*. Isopropil miristat (IPM) adalah peningkat penetrasi yang biasa dipakai pada formulasi topikal atau transdermal. IPM dipercaya tidak berbahaya dan telah digunakan pada *patch* transdermal sehingga permeasi kulit dari sebagian besar obat dapat meningkat seperti amlodipin, flurbiprofen dan azasetron. Tindakannya pada kulit telah dilaporkan, seperti integrasi obat ke dalam lapisan lipid dan meningkatkan kelarutan obat di kulit (Idrees *et al.*, 2014)

Eucalyptus oil atau minyak kayu putih adalah minyak atsiri yang mudah menguap yang diekstraksi dari daun tumbuhan alaminya dengan distilasi uap. Terpen dalam minyak kayu putih telah dilaporkan meningkatkan penyerapan obat perkutan dengan cara sifat pelarut stratum korneum dimodifikasi dan menghasilkan peningkatan akan partisi obat ke dalam jaringan (Otuu *et al.*, 2011)

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latarbelakang tersebut, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah manakah jenis dan konsentrasi peningkat penetrasi yang memiliki laju fluks baik dalam sediaan *patch* transdermal domperidon dengan polimer HPMC?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui laju fluks yang baik pada formula *patch* transdermal domperidon menggunakan polimer HPMC dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi isopropil miristat dan *eucalyptus oil* serta dapat memenuhi persyaratan karakteristik fisik sediaan *patch* transdermal.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sediaan *patch* transdermal domperidon menggunakan polimer HPMC dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi isopropil miristat dan *eucalyptus oil*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agpriatin, M. I. (2019). *Formulasi Sediaan Patch Anti Jerawat Klindamisin Fosfat Dengan Basis Kappa Karagenan Tersulfatasi* (Vol. 8, Issue 5). Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Hazanah Bandung.
- Akram, M. R., Ahmad, M. A., Abrar1, S. R., Sarfraz, ai M. A., & Mahmood, S. (2018). Formulation Design and Development of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Drug Delivery of Glimepiride. *Drug Design, Development and Therapy*, 12.
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7.
- Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2013). *Bentuk Sediaan Farmasetis & Sistem Penghantaran Obat* (H. N. Afifah & T. R. Ningsih (eds.); 9th ed.). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Anisree, G. S., Ramasamy, C., & Wesley, I. J. (2012). Design and Evaluation of Domperidone Transdermal Films. In *Jornal of Pharmacy research* (Vol. 5, Issue 8, pp. 3942–3944).
- Ermawati, D. E., & Prilantari, H. U. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 02.
- Hanbali, O. A. Al, Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., & Hameed, A. (2019). Transdermal Patches: Design and Current Approaches to Painless Drug Delivery. *Acta Pharm*, 69.
- Handayani, R., & Kautsar, A. P. (2018). Strategi Baru Sistem Penghantaran Obat Transdermal Menggunakan Peningkat Penetrasi Kimia. *Farmaka*, 15(3).
- Idrees, A., Ur Rahman, N., Javaid, Z., Kashif, M., Aslam, I., Abbas, K., & Hussain, T. (2014). In vitro evaluation of transdermal patches of flurbiprofen with ethyl cellulose. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(2), 287–295.
- Karki, S., Kim, H., Na, S. J., Shin, D., Jo, K., & Lee, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(5), 559–574. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>
- Kemenkes RI. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm 856.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia edisi VI*. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.

- Kumar Yamsani, S., K. M. Krishna, T. N., R. G., M. R., S. S., & S. H. (2012). Comprehensive Review on Buccal Delivery. In *Int J Pharm* (Vol. 2, Issue 1, pp. 205–217). www.pharmascholars.com
- Lakhani, P., Bahl, R., & Bafna, P. (2015). *Transdermal Patches: Physiochemical and in-Vitro Evaluation Methods*. 6 (January). [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(5\)](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(5)).
- Lakshmi, D. S. K., Prasanthi, Veeresh, B., & Chennuri, A. (2017). Oils as Penetration Enhancers for Improved Transdermal Drug Delivery: A Review. *INTERNATIONAL RESEARCH JOURNAL OF PHARMACY*, 8(4). <https://doi.org/10.7897/2230-8407.080440>
- Maimoona, M., & Basha, S. A. A. (2017). Formulation and In-Vitro Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Captopril by Employing Natural Polymers. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research*, 05.
- Otuu, C., Ibezim, E. C., Kenekchukwu, F., & Odimegwu, D. (2011). Transdermal Delivery of Metoclopramide Using Eucalyptus Oil and Shea Butter. *African Journal of Pharmaceutical Research & Development*, 10(January), 22–31. <http://ajopred.com/wp-content/uploads/2015/04/Prevalence-of-Malaria-Among-Symptomatic-Children-Presumptively-Treated-with-Anti-Malarial-Medications-in-Edo-State-Nigeria.pdf>
- Purnama, H., & Mita, S. R. (2016). Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal. *Farmaka*, 14(1).
- Rachmawati, E. (2013). *Pengaruh Isopropil Miristat Terhadap Pelepasan dan Sifat Fisika Kimia Gel Meloksikam dengan Basis Carbopol 940*. Universitas Jember.
- Ramadhani, U. K. S., Djajadisastra, J., & Iskandarsyah. (2017a). Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 15.
- Ramadhani, U. K. S., Djajadisastra, J., & Iskandarsyah. (2017b). Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 15, 120–127.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). The Pharmaceutical Press.
- Sabati, Mohammed, A., Ali, muaadh a. mohamed, & Ali, B. abduh. (2017). Formulation and in-vitro evaluation of baclofen transdermal patches. In *Asian journal of pharmaceutics* (Vol. 2017, Issue 86, pp. 1–28).
- Saroha, K., Rana, R., Handa, U., Kumar, A., & Nanda, S. (2016). Transdermal Patches as A Tool for Permeation of Drug Through Skin. *Journal of*

Chemical and Pharmaceutical Research, 8 (5).

- Setyawan, E. I., Triani, N. A., & Budiputra, D. K. (2015). *Pengaruh Kombinasi Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Kamboja Cendana (Plumeria alba) sebagai Permeation Enhancer terhadap Karakter Fisik dan Pelepasan Ketoprofen dari Matriks Patch Transdermal*.
- Sinko, P. J. (2011). *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. EGC Kedokteran.
- Suryani, Musnina, W. O. S., & Anto, A. S. (2015). *Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD)*. 3(1), 26–32.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference* (36th ed.). The Pharmaceutical Press.
- Tanwar, H., & Sachdeva, R. (2016). Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(6).
- Thakker, K. D., & Chern, W. H. (2003). Development and validation of in vitro release tests for semisolid dosage forms—case study. *Dissolution Technologies*, 10(2), 10–15. <https://doi.org/10.14227/DT100203P10>
- The United State Pharmacopeial Convention. (2007). *USP30-NF25 Pharmacopeia The Standard of Quality*. The United State Pharmacopeial Convention.
- Yamsani, M. R., Madishetti, Palem, Gannu, Hatipamula, & Panakanti. (2010). Development of Domperidone Bilayered Matrix Type Transdermal Patches: Physicochemical, In Vitro and Ex Vivo Characterization. *DARU*, 8(3).
- Zakaria N. (2019). Formulasi Transdermal Patch Natrium Diklofenak Sebagai Analgesik Dan Antiinflamasi. *Tesis*. <https://library.usu.ac.id>